



PCT / IB 0 3 / 0 1 9 5 8

2 JUN 2003

REC'D 25 JUN 2003

WIPO

PCT

**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE**

34, chemin des Colombettes, Case postale 18, CH-1211 Genève 20 (Suisse)  
Téléphone: (41 22) 338 91 11 - e-mail: wipo.mail @ wipo.int. - Fac-similé: (41 22) 733 54 28

**PATENT COOPERATION TREATY (PCT)  
TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**CERTIFIED COPY OF THE INTERNATIONAL APPLICATION AS FILED  
AND OF ANY CORRECTIONS THERETO**

**COPIE CERTIFIÉE CONFORME DE LA DEMANDE INTERNATIONALE, TELLE QU'ELLE  
A ÉTÉ DÉPOSÉE, AINSI QUE DE TOUTES CORRECTIONS Y RELATIVES**

International Application No. }  
Demande internationale n° } **PCT/IB03/01232**

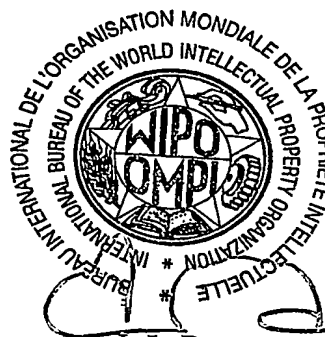
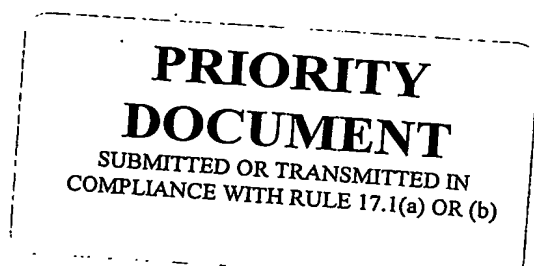
International Filing Date }  
Date du dépôt international } **04 April 2003**  
**(04.04.03)**

Geneva/Genève,

**12 June 2003**  
**(12.06.03)**

**International Bureau of the  
World Intellectual Property Organization (WIPO)**

**Bureau International de l'Organisation Mondiale  
de la Propriété Intellectuelle (OMPI)**



J.-L. Baron

**Head, PCT Receiving Office Section  
Chef de la section "office récepteur du PCT"**

# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/IB 03 / 0 1 2 3 2  
International Application No.

04 APRIL 2003 (04.04.03)  
International Filing Date

"INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO  
PCT International Application  
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum) E052777-AT

<b>Box No. I TITLE OF INVENTION</b> Vascular stent.	
<b>Box No. II APPLICANT</b> <input type="checkbox"/> This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) BAYCO CONSULTING LIMITED 80, Brook Street W1K 5DD London [Great Britain] United Kingdom	
Telephone No.	
Facsimile No.	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: [GREAT BRITAIN] GB	
State (that is, country) of residence: [GREAT BRITAIN] GB	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
<b>Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)</b>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) GAZZA Gianluca Avenue Princesse Grace 31 MONACO	
This person is: <input type="checkbox"/> applicant only <input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor <input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: ITALY	
State (that is, country) of residence: MONACO	
This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box	
<input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
<b>Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE</b>	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: <input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) TARENGHI Anna, SINISCALCO Fabio, LONG Giorgio, CRIPPA Paolo Ernesto, GIUGNI Diego, POSTIGLIONE Ferruccio, SIMONELLI Ilaria, VITTORANGELI Lucia, MAGGIONI Claudio JACOBACCI & PARTNERS S.p.A. Via Senato, 8 - I-20121 MILANO - ITALY	
Telephone No. +39 02 772271	
Facsimile No. +39 02 794925	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
<input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

## Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

## Regional Patent

- ☒ **AP** ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) .....
- ☒ **EA** Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT .....
- ☒ **EP** European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT .....
- ☒ **OA** OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) .....

## National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE United Arab Emirates .....         | <input checked="" type="checkbox"/> GM Gambia .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> NZ New Zealand .....                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG Antigua and Barbuda .....          | <input checked="" type="checkbox"/> HR Croatia .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> OM Oman .....                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL Albania .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> HU Hungary .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> PH Philippines .....                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM Armenia .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> ID Indonesia .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> PL Poland .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT Austria ....., and utility model   | <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> PT Portugal .....                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australia .....                    | <input checked="" type="checkbox"/> IN India .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> RO Romania .....                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ Azerbaijan .....                   | <input checked="" type="checkbox"/> IS Iceland .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russian Federation .....               |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina .....       | <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> SC Seychelles .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB Barbados .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> KE Kenya .....                                     | <input checked="" type="checkbox"/> SD Sudan .....                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG Bulgaria .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> SE Sweden .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brazil .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea .....     | <input checked="" type="checkbox"/> SG Singapore .....                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ Belize .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> SK Slovakia ....., and utility model      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> KZ Kazakhstan .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH & LI Switzerland and Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                               | <input checked="" type="checkbox"/> TJ Tajikistan .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO Colombia .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> LR Liberia .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> TN Tunisia .....                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR Costa Rica .....                   | <input checked="" type="checkbox"/> LS Lesotho .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> TR Turkey .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU Cuba .....                         | <input checked="" type="checkbox"/> LT Lithuania .....                                 | <input checked="" type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago .....              |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Czech Republic and utility model   | <input checked="" type="checkbox"/> LU Luxembourg .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> TZ United Republic of Tanzania .....      |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE Germany ....., and utility model   | <input checked="" type="checkbox"/> LV Latvia .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> UA Ukraine .....                          |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK Denmark ....., and utility model   | <input checked="" type="checkbox"/> MA Morocco .....                                   | <input checked="" type="checkbox"/> UG Uganda .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM Dominica .....                     | <input checked="" type="checkbox"/> MD Republic of Moldova .....                       | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America .....         |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ Algeria .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> MG Madagascar .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> UZ Uzbekistan .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> EC Ecuador .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia ..... | <input checked="" type="checkbox"/> VC Saint Vincent and the Grenadines ..... |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE Estonia ....., and utility model   | <input checked="" type="checkbox"/> MN Mongolia .....                                  | <input checked="" type="checkbox"/> VN Viet Nam .....                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES Spain .....                        | <input checked="" type="checkbox"/> MW Malawi .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> YU Yugoslavia .....                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI Finland ....., and utility model   | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexico .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> ZA South Africa .....                     |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB United Kingdom .....               | <input checked="" type="checkbox"/> MZ Mozambique .....                                | <input checked="" type="checkbox"/> ZM Zambia .....                           |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD Grenada .....                      | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norway .....                                    | <input checked="" type="checkbox"/> ZW Zimbabwe .....                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> GE Georgia .....                      |  |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> GH Ghana .....                        |  |   |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet

- ☒ NI Nicaragua .....
- ☐ .....
- ☐ .....

**Precautionary Designation Statement:** In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Sheet No. ...3...

**Box No. VI PRIORITY CLAIM**

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1)				
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items    ☐ item (1)    ☐ item (2)    ☐ item (3)    ☐ item (4)    ☐ item (5)    ☐ other, see Supplemental Box

\* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)): ....

**Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / **EPO THE HAGUE**

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

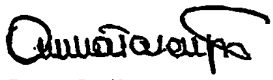
Country (or regional Office)

**Box No. VIII DECLARATIONS**

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of  
declarations

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (i)   | Declaration as to the identity of the inventor   | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (ii)  | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent             | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iv)  | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                               | : |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (v)   | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty   | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
<p>This international application contains:</p> <p>(a) in paper form, the following number of sheets:</p> <p>request (including declaration sheets) : 4</p> <p>description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 29</p> <p>claims : 9</p> <p>abstract : 1</p> <p>drawings : 1</p> <p>Sub-total number of sheets : 43</p> <p>sequence listings : 1</p> <p>tables related thereto : 1</p> <p>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</p> <p>Total number of sheets : 43</p> <p>(b) <input type="checkbox"/> only in computer readable form (Section 801(a)(i))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> sequence listings</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto</p> <p>(c) <input type="checkbox"/> also in computer readable form (Section 801(a)(ii))</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> sequence listings</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto</p> <p>Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the</p> <p><input type="checkbox"/> sequence listings: .....</p> <p><input type="checkbox"/> tables related thereto: .....</p> <p>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</p>	<p>This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet : 1</p> <p>2. <input type="checkbox"/> original separate power of attorney :</p> <p>3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney :</p> <p>4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: .....</p> <p>5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature :</p> <p>6. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): .....</p> <p>7. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): .....</p> <p>8. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :</p> <p>9. <input type="checkbox"/> sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter :</p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column :</p> <p>10. <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)</p> <p>(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :</p> <p>(ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) :</p> <p>(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :</p> <p>11. <input type="checkbox"/> other (specify): .....</p>	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: ITALIAN	
<p>Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE</p> <p>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</p> <p></p> <p>TARENGHI Anna (the Agent)</p>		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	04 APRIL 2003 (04. 04. 03)	2. Drawings: <input type="checkbox"/> received:  <input type="checkbox"/> not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / EP	6. <input checked="" type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:		

## DESCRIZIONE

## "STENT VASCOLARE"

La presente invenzione riguarda uno stent vascolare. Più in particolare la presente invenzione  
5 riguarda uno stent vascolare con un rivestimento polimerico utilizzato in angioplastica per la prevenzione del fenomeno della restenosi.

In angioplastica oggi giorno è ben noto, ampiamente accettato e praticato l'uso degli stent nella cura delle  
10 occlusioni coronariche. Gli stent sono protesi reticolari metalliche posizionate nel tratto stenotico del vaso, che rimangono nel sito di lesione dopo la ritrazione del sistema di rilascio e del palloncino. In questo modo lo stent comprime la placca e fornisce un  
15 supporto meccanico alla parete vasale, allo scopo di mantenere il diametro del vaso ristabilito dall'espansione del palloncino e prevenire il collasso del vaso stesso.

Tuttavia l'efficacia a lungo termine dell'uso degli  
20 stent intercoronarici presenta ancora il grosso problema della restenosi coronaria post angioplastica, ovvero il fenomeno della riocclusione del vaso coronarico. Infatti tale fenomeno della restenosi avviene nel 15-30% dei pazienti sottoposti ad angioplastica con stent, come  
25 descritto per esempio in Williams DO, Holubkov R, Yeh W,

et al. "Percutaneous coronary interventions in the current era are compared with 1985-1986: The National Heart, Lung and Blood Institute Registries", Circulation 2000;102:2945-2951.

5        La stenosi causata dall'inserimento dello stent è dovuta all'iperplasia dell'intima neoformata. In particolare, il danno meccanico indotto dallo stent alla parete arteriosa e la reazione a corpo estraneo indotta dalla presenza dello stent, inducono nel vaso un  
10 processo infiammatorio cronico. Questo fenomeno provoca a sua volta il rilascio di citochine e di fattori di crescita che promuovono l'attivazione della proliferazione e migrazione delle cellule di muscolo liscio (SMC, smooth muscle cells). La crescita di queste  
15 cellule insieme alla produzione di matrice extracellulare producono l'ampliamento della sezione del vaso occupata da neointima e dunque il processo di riduzione del lume del vaso, provocando la sopradde-  
20 restenosi.

20        I numerosi approcci farmacologici tentati per via sistemica non danno risultati utili in termini di riduzione del tasso della restenosi dopo angioplastica. Il problema di tale via di somministrazione è infatti  
25 individuabile nella ridotta concentrazione di principio farmacologicamente attivo raggiungibile a livello della

lesione stenotica.

Un approccio alternativo per prevenire il problema della restenosi, che permette un maggior rilascio di principio attivo nella zona da trattare, è dato  
5 dall'utilizzo di stent rivestiti, utilizzati come sorgente locale in grado di rilasciare farmaci (DES, drug eluting stent). Per esempio nell'articolo di Takeshi Suzuki e collaboratori "Stent-Based Delivery of Sirolimus Reduces Neointimal Formation in a Porcine  
10 Coronary Model" Circulation 2001;104:1188-1193, vengono descritti degli stent ricoperti di una matrice polimerica non degradabile a base di poli-n-butil metacrilato e polietilen-vinil acetato contenente una concentrazione terapeutica di principio attivo, studiati  
15 allo scopo di ridurre l'iperplasia neointimale.

Sono note coperture polimeriche per il rilascio di farmaci, in cui i polimeri possono essere di natura degradabile o non degradabile. Essi hanno comunque  
sempre solo una funzione inerte, ovvero si limitano ad  
20 agire come serbatoi di principio attivo e quindi a controllarne la velocità di rilascio, senza però essi stessi agire in nessun modo sulla lesione aterosclerotica.

Diversamente da quanto appena esposto, esistono  
25 invece in natura anche polimeri in grado di giocare un

ruolo attivo nel controllo dei processi della restenosi. Sono in particolare ben note nel settore biomedico le interessanti proprietà dell'acido ialuronico, polisaccaride naturale che si trova in forma molecolare nei tessuti delle diverse specie di mammiferi. L'acido ialuronico infatti presenta notevoli caratteristiche di riduzione della reazione da corpo estraneo e quindi del conseguente processo infiammatorio. Inoltre l'acido ialuronico gioca un ruolo fondamentale nei processi della restenosi, grazie alla sua interazione specifica con le cellule muscolari lisce (SMC) e con le cellule endoteliali. Grazie a queste caratteristiche è stato dimostrato in modelli animali, che l'esposizione di lesioni arteriose ad elevate concentrazioni di acido ialuronico provoca una significativa riduzione della crescita di neointima.

Tuttavia l'applicazione dell'acido ialuronico come copertura e serbatoio di principio attivo su stent non è immediatamente realizzabile. In effetti l'acido ialuronico è estremamente solubile in acqua e viene quindi immediatamente disciolto e allontanato dal sito di lesione. La sua immediata dissoluzione provoca dunque un rilascio immediato della totalità del principio attivo eventualmente inglobato, con il rischio di esporre il sito leso a dosi eccessive e tossiche di

principio attivo e con l'assoluta impossibilità di controllo della cinetica di rilascio del principio attivo da parte del polimero naturale.

Per superare questi inconvenienti sono riportati  
5 vari esempi di tecniche per immobilizzare l'acido ialuronico sulla superficie di uno stent. In generale nei metodi di modifica superficiali già descritti in letteratura, l'acido ialuronico è legato in modo covalente alla superficie dello stent. Tuttavia in  
10 questo modo il polimero naturale non è più disponibile per un suo rilascio a concentrazioni elevate, terapeuticamente efficaci nel sito implantare. Inoltre, poiché la reazione di immobilizzazione avviene all'interfaccia tra il materiale da ricoprire e l'acido  
15 ialuronico, lo spessore dello strato polimerico è limitato ad un solo strato molecolare, sicuramente non adatto come serbatoio di una quantità terapeuticamente efficace di principio attivo. Ne deriva dunque che la quantità di acido ialuronico eventualmente disponibile e  
20 la quantità di principio attivo eventualmente inglobabile risultano estremamente limitate e quindi insufficienti per prevenire il fenomeno della restenosi.

L'acido ialuronico può invece essere applicato come copertura con spessori più significativi, dell'ordine di  
25 alcuni micron, mediante una reazione di reticolazione

dell'acido ialuronico stesso. Questa reazione di reticolazione viene per esempio fatta con poliuretano. Questo processo di reticolazione non è risultato tuttavia adatto per l'applicazione nel contesto di  
5 ricoperture per stent. Infatti esso è risultato difficilmente realizzabile su un dispositivo con una geometria complessa quale uno stent vascolare, ha presentato effetti collaterali dovuti all'agente reticolante, come per esempio gli effetti collaterali  
10 dovuti al poliuretano, e soprattutto l'acido ialuronico immobilizzato tramite reticolazione ha perso le sue caratteristiche biochimiche e non è stato quindi più disponibile ad agire attivamente sul controllo della restenosi.

15 Infine un ultimo noto approccio per ridurre la solubilità dell'acido ialuronico è quello di formare miscele con materiali naturali o sintetici, con le quali poi rivestire lo stent. Un esempio è una ricopertura dello stent con il film riassorbibile Seprafilm® della  
20 ditta Genzyme. Tale film consiste in una miscela acido ialuronico-carbossimetilcellulosa. Anche questi film tuttavia presentano il grosso svantaggio degli effetti collaterali della carbossimetilcellulosa sulla risposta infiammatoria a livello della lesione stenotica.

25 Da quanto detto appare quindi evidente l'esigenza

di sviluppare uno stent che possa essere applicato in angioplastica e che sia in grado di efficacemente prevenire il fenomeno della restenosi.

Di conseguenza, il problema tecnico che sta alla  
5 base della presente invenzione, è quello di mettere a disposizione un nuovo stent che non presenti tutti gli svantaggi degli stent dell'arte nota sopra descritti.

Tale problema è risolto da uno stent secondo la presente invenzione che comprende un rivestimento  
10 polimerico costituito da derivati esterei dell'acido ialuronico come descritto nelle allegate rivendicazioni.

Gli esteri dell'acido ialuronico adatti per la presente invenzione sono ad esempio quelli descritti nel brevetto europeo EP 216453 della ditta Fidia Advanced  
15 Biopolymers, qui incorporato per riferimento.

Tali composti sono esteri dell'acido ialuronico nei quali tutti o una parte dei gruppi carbossilici sono esterificati con gruppi alcolici scelti tra quelli della serie alifatica, arilalifatica, cicloalifatica e  
20 eterociclica.

Alcoli della serie alifatica utilizzati per esterificare i gruppi carbossilici dell'acido ialuronico sono scelti tra alcoli saturi o insaturi con da 2 a 12 atomi di carbonio, lineari o ramificati, opzionalmente  
25 sostituiti con uno o più gruppi scelti tra idrossi,

ammino, aldeide, mercaptani, carbossilici o con gruppi da questi derivati come per esempio esteri, eteri, acetali, chetali, tioeteri, tioesteri, carbammidi.

Quando l'alcol è un alcol alifatico saturo e non  
5 sostituito esso è preferibilmente scelto tra alcol metilico, etilico, propilico, isopropilico, normalbutilico, isobutilico, terbutilico, amilico, pentilico.

Quando l'alcol è un alcol alifatico bivalente esso  
10 è preferibilmente scelto tra alcol etilenglicolico, propilenglicolico, butilenglicolico oppure se è un alcol alifatico trivalente preferibilmente è la glicerina.

Quando l'alcol alifatico è un amminoalcol esso è preferibilmente scelto tra amminoetanolo,  
15 amminopropanolo, amminobutanolo o i loro derivati dimetilen- o dietilenamminici, il piperidinetanolo, pirrolidinetanolo, piperazinetanolo.

Quando l'alcol è un carbossialcol esso è preferibilmente scelto tra acidi lattico, tartarico,  
20 malico, glicolico.

Infine quando l'alcol è un alcol alifatico insaturo esso è preferibilmente un alcol allilico.

Alcoli della serie arilalifatica utilizzati per esterificare i gruppi carbossilici dell'acido ialuronico  
25 sono preferibilmente scelti tra quelli con un benzene

opzionalmente sostituito con da 1 a 3 metili o idrossili o da atomi alogeni, in particolare fluoro, cloro, bromo e iodio, e in cui la catena alifatica ha da 1 a 4 atomi di carbonio ed è opzionalmente sostituita da uno o più  
5 gruppi scelti tra gruppi amminici primari, mono- o bimetilati o da gruppi pirrolidinici o piperidinici.

Preferibilmente gli alcoli della serie arilalifatica utilizzati per esterificare i gruppi carbossilici dell'acido ialuronico sono l'alcol  
10 benzilico o l'alcol feniletilico.

Alcoli della serie cicloalifatica utilizzati per esterificare i gruppi carbossilici dell'acido ialuronico sono preferibilmente scelti tra quelli mono o policiclici, contenenti da 3 a 34 atomi di carbonio e  
15 contenenti opzionalmente da 1 a 3 eteroatomi scelti tra O, S, N e opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra quelli elencati per gli alcoli alifatici.

In particolare tra gli alcoli cicloalifatici monociclici sono di particolare interesse per la  
20 presente invenzione quelli contenenti da 5 a 7 atomi di carbonio, opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra idrossi, metile, etile, propile, isopropile. Per esempio sono utilizzati gli alcoli cicloesanololo, cicloesandiolo, inositolo, mentolo.

25 Il grado di esterificazione dei derivati esterei

dell'acido ialuronico con i sopradetti alcoli può variare a seconda delle caratteristiche che si vogliano impartire al rivestimento dello stent, per esempio una maggiore o minore lipofilia o idrofilia del  
5 rivestimento.

In generale infatti un maggior grado di esterificazione aumenta la lipofilia del derivato estereo e quindi diminuisce la solubilità in acqua. Questo permette di ottenere degli stent secondo la  
10 presente invenzione con un rivestimento che degrada lentamente nel sito stenotico, avendo quindi un'azione prolungata nel tempo, rispetto ad un rivestimento di acido ialuronico che viene invece immediatamente solubilizzato ed allontanato dal sito di lesione.

15 Al fine della presente invenzione, il grado di esterificazione dei derivati esterei dell'acido ialuronico varia dal 50% al 100% dei gruppi carbossilici dell'acido ialuronico esterificati con gruppi alcolici degli alcoli sopracitati. Preferibilmente il grado di  
20 esterificazione varia dal 70% al 100% dei gruppi carbossilici dell'acido ialuronico.

Nella forma di realizzazione preferita della presente invenzione lo stent è rivestito con un prodotto ottenuto dall'esterificazione dell'acido ialuronico con  
25 alcol benzilico.

Ancor più vantaggiosamente sono utilizzati il derivato ottenuto dall'esterificazione totale dell'acido ialuronico con alcol benzilico oppure il derivato ottenuto mediante l'esterificazione del 75% dei residui carbossilici dell'acido ialuronico con alcol benzilico.

Questi prodotti si sono rilevati particolarmente utili per la produzione di rivestimenti per gli stent secondo la presente invenzione. Infatti il processo di esterificazione dell'acido ialuronico permette vantaggiosamente di ottenere un derivato polimerico in grado di controllare la solubilità e la liberazione dell'acido ialuronico stesso in acqua. Infatti il processo di attacco sull'estere da parte delle molecole di acqua comporta la deesterificazione del derivato estereo con conseguente liberazione di acido ialuronico e del residuo alcolico.

Nella particolare forma di realizzazione in cui tale residuo alcolico è l'alcol benzilico, l'estere dell'acido ialuronico risulta inoltre essere biocompatibile e senza effetti collaterali.

La degradazione del derivato estereo comporta quindi la progressiva liberazione di acido ialuronico, che viene quindi solubilizzato e reso disponibile per agire attivamente nel sito della lesione.

In particolare i sopraccitati prodotti preferiti,

ovvero quello derivato dall'esterificazione totale dell'acido ialuronico con alcol benzilico oppure quello ottenuto mediante l'esterificazione del 75% dei residui carbossilici dell'acido ialuronico con alcol benzilico, 5 degradano in acqua rispettivamente in un tempo superiore al mese e in un tempo entro le due settimane.

È stato inoltre sorprendentemente trovato che tali derivati esterei dell'acido ialuronico formano sullo stent metallico un omogeneo film di rivestimento, ben 10 adesò alla superficie reticolare dello stent.

Lo stent ottenuto secondo la presente invenzione comprende quindi un rivestimento che è inoltre in grado di associarsi efficacemente con un principio farmacologicamente attivo.

15 Secondo la presente invenzione i principi attivi scelti per essere associati al rivestimento polimerico sono principi attivi ad azione antinfiammatoria, antiproliferativa, antimigratoria, agenti immunosoppressori.

20 Ancor più preferibilmente il principio attivo associato nel rivestimento polimerico dello stent secondo la presente invenzione è imatinib mesilato, ovvero 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamide 25 metansolfonato, commercializzato con il nome Glivec®

dalla ditta Novartis.

La quantità di principio attivo da associare al rivestimento di estere dell'acido ialuronico varia a seconda della classe di principio attivo.

5        Quando il principio attivo è un principio attivo ad azione antinfiammatoria esso è preferibilmente associato al rivestimento polimerico in una quantità tra 0.001 mg e 10 mg.

10       Quando il principio attivo è un principio attivo ad azione antiproliferativa esso è preferibilmente associato al rivestimento polimerico in una quantità tra 0.0001 mg e 10 mg.

15       Quando il principio attivo è un principio attivo ad azione antimigratoria esso è preferibilmente associato al rivestimento polimerico in una quantità tra 0.0001 mg e 10 mg.

20       Quando il principio attivo è un agente immunosoppressore esso è preferibilmente associato al rivestimento polimerico in una quantità tra 0.0001 mg e 10 mg.

Più in particolare, quando il principio attivo è imatinib mesilato (Glivec®) esso è associato al rivestimento polimerico in una quantità tra 0.001 mg e 10 mg.

25       Gli esteri dell'acido ialuronico utilizzati per la

ricopertura degli stent secondo la presente invenzione presentano inoltre, a differenza dell'acido ialuronico, una certa solubilità in solventi organici, in particolare in solventi organici aprotici dipolari.

5        In particolare gli esteri dell'acido ialuronico presentano una buona solubilità in dimetilsolfossido, N-metilpirrolidone e dimetilformammide. Tali solventi possono solubilizzare anche diversi farmaci.

Alcuni esteri sono inoltre solubili nel solvente  
10    basso-bollente        1,1,1,3,3,3        esafluoro-2-propanolo  
      (esafluoroisopropanolo), a sua volta solvente di  
      imatinib mesilato. Il punto di ebollizione di  
      esafluorisopropanolo e' di 59 °C a pressione ambiente,  
      caratteristica che consente l'eliminazione del solvente  
15    stesso a temperature compatibili con la stabilità del  
      principio attivo.

      Queste caratteristiche di solubilità rappresentano  
      un ulteriore vantaggio della presente invenzione.  
      Infatti rendono possibile l'applicazione del derivato di  
20    acido ialuronico e del principio attivo direttamente da  
      una sola soluzione comune, alle concentrazioni volute,  
      sulla superficie dello stent. La rimozione del solvente  
      per evaporazione consente di ottenere un film sottile,  
      di spessore controllabile in funzione dei principali  
25    parametri di processo, adeso sulla superficie dello

stent.

Lo spessore del rivestimento di estere dell'acido ialuronico sullo stent varia da 0.5 micron a 40 micron, preferibilmente tra 1 e 30 micron.

5 Contrariamente ad un analogo stent comprendente un film di acido ialuronico, che verrebbe immediatamente solubilizzato in ambiente acquoso con conseguente rilascio completo ed immediato del principio attivo e dell'acido ialuronico stesso, lo stent secondo la  
10 presente invenzione comprende un film che in ambiente acquoso subirà un processo di degradazione, e quindi un rilascio del principio attivo e di molecole di acido ialuronico, governato dalle caratteristiche dell'estere. Infatti il periodo di degradazione e il conseguente  
15 rilascio di acido ialuronico e di principio attivo potranno essere controllati tramite lo spessore del film e le caratteristiche intrinseche del polimero, in particolare tramite il grado di esterificazione.

Si avrà dunque a livello della lesione stenotica un  
20 rilascio di principio attivo e una liberazione di acido ialuronico per un tempo prolungato, ovvero un periodo di tempo pari al periodo di degradazione del rivestimento polimerico a base di derivato estereo dell'acido ialuronico. In particolare nelle forme di realizzazione  
25 preferite sopracitate, ottenute rispettivamente

dall'esterificazione del 100% e del 75% dei residui carbossilici con alcol benzilico, il principio attivo viene rilasciato per un periodo di più di un mese o per un periodo entro due settimane rispettivamente.

5 Appare dunque evidente come con la presente invenzione sia possibile ottenere vantaggiosamente degli stent comprendenti un rivestimento polimerico in grado di mantenere tutte le caratteristiche biologiche e terapeutiche intrinseche dell'acido ialuronico stesso,  
10 presentare solubilità ridotta in ambiente acquoso in modo da non essere immediatamente allontanato dalla superficie dello stent e con uno spessore compatibile ad un'associazione con un principio attivo, il quale sarà veicolato e rilasciato in modo controllato e per tempi  
15 di interesse clinico.

Lo stent secondo la presente invenzione presenta dunque l'ulteriore vantaggio di poter accoppiare nel sito di lesione l'effetto a livello cellulare del principio attivo a quello di riduzione del processo  
20 infiammatorio e di controllo di migrazione cellulare dell'acido ialuronico stesso, per un tempo prolungato e controllabile, in modo tale da poter efficacemente prevenire il fenomeno della restenosi.

Una seconda forma di realizzazione della presente  
25 invenzione prevede uno stent che oltre al rivestimento

di derivato estereo dell'acido ialuronico sopra descritto, presenta un secondo rivestimento di un polimero sintetico a natura idrofobica.

Preferibilmente detto rivestimento di polimero sintetico a natura idrofobica viene applicato  
5 direttamente sulla superficie dello stent e poi ricoperto a sua volta dal rivestimento di derivato estereo dell'acido ialuronico precedentemente descritto nella presente invenzione.

10 Il grado di idrofobia dei polimeri che costituiscono detto secondo rivestimento è misurato con la tecnica dell'angolo di contatto con l'acqua. In particolare i polimeri sintetici a natura idrofobica adatti ad essere utilizzati per formare il secondo  
15 rivestimento polimerico sullo stent presentano un valore dell'angolo di avanzamento con l'acqua maggiore di 60°.

Tali polimeri a natura idrofobica sono preferibilmente scelti tra polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliisobutilmetacrilato, polimeri  
20 olefinici, polibutadiene, poliisoprene, poli(acrilonitrile-butadiene-stirene) o polivinilacetato.

In una forma di realizzazione ancor più preferita il polimero sintetico a natura idrofobica è il  
25 polistirene.

Inoltre il secondo rivestimento polimerico sintetico è a sua volta in grado di essere associato efficacemente ad un principio farmacologicamente attivo. In questo modo esso svolge dunque il ruolo di un  
5 rivestimento inerte, sottostante al primo rivestimento attivo di derivati dell'acido ialuronico, in grado di agire come un secondo serbatoio di principio attivo e quindi di regolare anch'esso, in un secondo momento, la velocità di rilascio nel sito di lesione di detto  
10 principio attivo ad esso associato.

Le classi di principi attivi preferibilmente associate a detto rivestimento polimerico a natura idrofobica, e la quantità di principio attivo ad esso associato, sono le stesse descritte precedentemente per  
15 il rivestimento ottenuto dai derivati esterei dell'acido ialuronico.

Sullo stesso stent, ai due rivestimenti polimerici, quello a natura idrofobia e quello a base di derivato estereo dell'acido ialuronico, possono essere associati  
20 principi attivi uguali o diversi, a secondo dell'obiettivo terapeutico perseguito. Anche le rispettive quantità di principio attivo associate ai due rivestimenti sullo stesso stent possono essere uguali o diverse a seconda della necessità terapeutica.

25 L'applicazione allo stent del rivestimento

polimerico a natura idrofobica e del principio attivo ad esso associato, avviene analogamente a quanto prima descritto per l'applicazione del rivestimento di derivato dell'acido ialuronico. Il polimero idrofobico e  
5 il principio attivo vengono disciolti o sospesi nello stesso solvente organico per formare una unica soluzione comune o una sospensione. I solventi adatti a tale scopo devono essere basso bollenti, con un punto di ebollizione a pressione ambiente inferiore a 100°C e  
10 preferibilmente inferiore a 80°C. Preferibilmente detti solventi organici sono scelti tra diclorometano, cloruro di metilene, acetone, idrocarburi alifatici o cicloesano, preferibilmente diclorometano.

Per evaporazione di detto solvente si ottiene  
15 quindi un rivestimento, di spessore variabile a seconda dei parametri di processo, adeso sulla superficie dello stent. Allo stent così pretrattato viene successivamente applicato il rivestimento a base di derivato estereo dell'acido ialuronico.

20 Lo spessore del rivestimento polimerico sintetico idrofobico sullo stent varia da 0.5 micron a 40 micron, preferibilmente tra 1 e 30 micron.

Appare dunque evidente che l'ulteriore vantaggio di tale forma di realizzazione dello stent è quello di  
25 poter modulare la velocità di rilascio del principio

attivo dal duplice rivestimento dello stent, prolungando  
ulteriormente il rilascio nel tempo di detto principio  
attivo e quindi prostrarre l'azione farmacologica di esso  
sulla lesione stenotica. Infatti, con questa forma di  
5 realizzazione, a livello della lesione aterosclerotica  
si ha una prima duplice azione data dall'accoppiamento  
dell'effetto del principio attivo e dell'acido  
ialuronico stesso, entrambi liberati dal processo di  
degradazione del rivestimento di derivato estereo  
10 dell'acido ialuronico e successivamente l'effetto del  
principio attivo rilasciato dal secondo rivestimento  
polimerico inerte.

In questo modo l'effetto terapeutico può essere  
protratto nel sito di lesione per un tempo pari a quello  
15 di rilascio del principio attivo dal rivestimento  
polimerico a natura idrofobica.

Nella particolare forma di realizzazione in cui il  
rivestimento polimerico a natura idrofobica è a base di  
polistirene il periodo di rilascio del principio attivo  
20 viene ulteriormente esteso per un periodo pari a un  
mese.

L'invenzione è ulteriormente descritta per mezzo  
dei seguenti esempi, illustrativi e non limitativi della  
stessa, dai quali risultano ancor più evidenti le  
25 caratteristiche e i vantaggi della presente invenzione.

Esempio 1 Formazione di un film di derivato estereo dell'acido ialuronico, ottenuto dall'esterificazione totale dei residui carbossilici con alcol benzilico, di diverso spessore.

5 Per la formazione di un film di derivato estereo dell'acido ialuronico ottenuto dall'esterificazione totale dei residui carbossilici con alcol benzilico (prodotto commercialmente chiamato HYAFF 11<sup>®</sup>), viene  
10 utilizzata una membrana Laserskin, prodotta dalla ditta Fidia Advanced Biopolymers, realizzata appunto con HYAFF 11<sup>®</sup>. Dalla membrana vengono ritagliati alcuni frammenti, per un peso totale di 70 mg. Essi vengono disciolti in 3 ml di dimetilsolfossido (DMSO). La solubilizzazione avviene a temperatura ambiente per 1 ora. Quando si è  
15 formata una soluzione omogenea vengono prelevate tre aliquote di soluzione di 1 ml ciascuna. Alla prima (A) vengono aggiunti 2 ml di DMSO. Le tre soluzioni così ottenute vengono versate in capsula di Petri in polistirene e portate all'interno di una stufa, a 60°C,  
20 dove rimangono fino ad evaporazione completa del solvente. Il film depositato sul fondo della capsula di Petri viene recuperato e lo spessore valutato mediante osservazione al microscopio elettronico a scansione. L'osservazione fornisce i seguenti risultati riportati  
25 nella Tabella 1, che sono espressi come valore medio di

quattro misurazioni.

Tabella 1

Soluzione	Spessore ( $\mu\text{m}$ )
A	$11 \pm 6$
B	$23 \pm 10$
C	$38 \pm 8$

Esempio 2 Applicazione del film secondo l'esempio 1 ad uno stent in acciaio inossidabile.

5 Viene utilizzata la soluzione A ottenuta secondo l'esempio 1. Uno stent in acciaio inossidabile di dimensioni 13 mm viene immerso e ritirato dalla soluzione contenuta in un becker e trasferito in una stufa a 60°C sotto vuoto. Ad essiccazione ultimata, per  
10 valutare la formazione del film, lo stent viene immerso in una soluzione di blu di toluidina, che è un colorante in grado di colorare l'acido ialuronico. Viene così osservato la presenza e l'omogeneità del colore. Il test conferma così la presenza di un film di HYAFF 11° sulla  
15 superficie dello stent e la sua omogenea distribuzione.

Esempio 3 Incorporazione di un principio attivo nel film di HYAFF 11° e suo rilascio.

Vengono preparate delle soluzioni di HYAFF 11° in DMSO come descritto nell'esempio 1. Alla soluzione  
20 vengono aggiunti 10 mg del principio attivo imatinib mesilato, ottenuto dal principio attivo Glivec® a

seguito di dissoluzione in acqua, filtrazione per eliminazione degli eccipienti insolubili, evaporazione dell'acqua. A dissoluzione avvenuta la soluzione viene portata in stufa ed il solvente evaporato.

- 5 Per valutare la presenza del principio attivo vengono eseguiti test di citotossicità, utilizzando cellule Balb/3T3. Porzioni di 0,5 cm<sup>2</sup> di film vengono posti in capsula di Petri contenente uno strato confluyente di tali cellule. Per ognuna delle
- 10 concentrazioni dei vari campioni di detto derivato estereo dell'acido ialuronico A, B e C dell'esempio 1 viene preparato un controllo costituito di detto derivato estereo dell'acido ialuronico A, B e C, senza principio attivo. L'effetto sulle cellule viene valutato
- 15 dopo un giorno di contatto ed espresso con una scala di citotossicità con valori da 0 a 5; il valore 0 indica l'assenza di effetto citotossico, mentre il valore 5 indica la morte totale delle cellule. In Tabella 2 qui di seguito sono riportati i risultati così ottenuti.

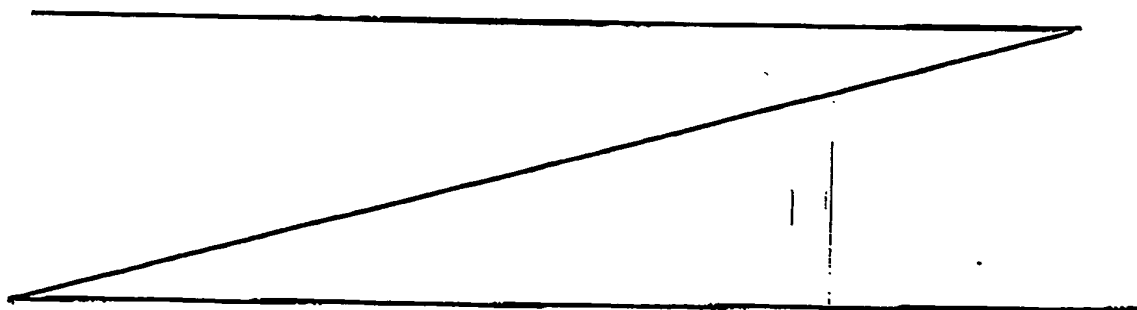


Tabella 2

Campione	Effetto citotossico
A	5
A controllo	0
B	3
B controllo	0
C	3
C controllo	0

Dai risultati ottenuti è evidente che l'effetto citotossico, in precedenza verificato sul principio attivo puro, conferma il rilascio del principio attivo  
 5 stesso dal film di HYAFF 11° dello stent.

Esempio 4 Controllo della concentrazione di principio attivo nel film di HYAFF 11°.

Vengono ottenuti dei film di HYAFF 11° di tipo A come nell'esempio 3 precedente, ma in cui vengono  
 10 inglobate differenti quantità di principio attivo: 10 mg, 5 mg, 1 mg e 0,1 mg. Si eseguono i test di colture cellulari e si ottengono i seguenti risultati riportati in Tabella 3.

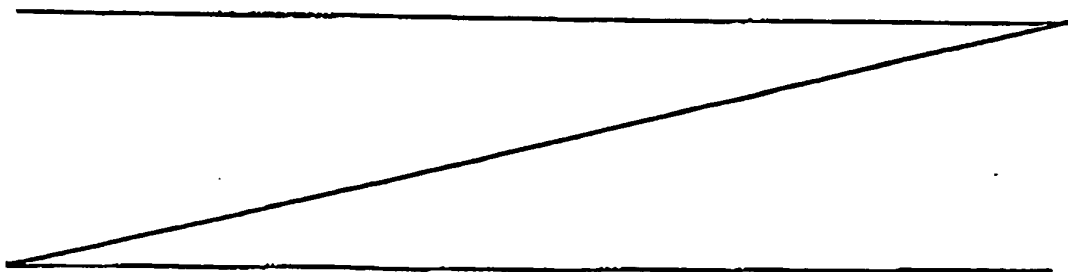


Tabella 3

Quantità di principio attivo nel film di HYAFF 11° di tipo A	Effetto citotossico
10 mg	5
5 mg	5
1 mg	1
0,1 mg	0

Questo esperimento dimostra che è possibile controllare la concentrazione di principio attivo nel film, potendo in tal modo regolare l'intervallo di  
 5 effetto sulle cellule, da un effetto tossico ad un effetto sub-tossico.

Esempio 5 Incorporazione di principio attivo nel film di HYAFF 11° e rilascio di esso nel tempo.

Vengono preparati un film di HYAFF 11° di tipo A  
 10 come descritto nell'esempio 3 e un film di controllo senza principio attivo. I film vengono quindi suddivisi in porzioni di 0,5 cm<sup>2</sup>. Quattro porzioni di ciascun film vengono immerse in soluzione fisiologica, per tempi  
 15 rispettivamente di un giorno, due giorni, una settimana e due settimane. Al termine del periodo di immersione, i campioni vengono estratti dalla soluzione fisiologica e sottoposti al test della citotossicità, nelle medesime condizioni riportate nell'esempio 4. I risultati

ottenuti sono riportati qui di seguito nella Tabella 4.

Tabella 4

Tempo di permanenza	Effetto citotossico
1 giorno	5
2 giorni	5
1 settimana	4
2 settimane	3

I controlli senza principio attivo non evidenziano invece nessun segno di citotossicità.

5       Questi dati dimostrano che il principio attivo inglobato nel film di HYAFF 11° viene lentamente rilasciato anche dopo permanenza di due settimane in ambiente acquoso, confermando la funzione di serbatoio di principio attivo dello strato di derivato estereo dell'acido ialuronico.

10       Esempio 6 Realizzazione di stent con rivestimento di HYAFF 11° e rilascio di principio attivo da detta ricopertura.

Vengono preparati alcuni stent come descritto  
 15 nell'esempio 2, ma nella soluzione di HYAFF 11° viene anche aggiunta una certa quantità di imatinib mesilato, analogamente a quanto descritto nell'esempio precedente. Gli stent vengono quindi immersi in soluzione fisiologica rispettivamente per 0, 1 e 2 giorni e per 1  
 20 settimana. Con gli stent così preparati viene ripetuto

l'esperimento descritto nell'esempio 5. Si ottengono i risultati riportati nella seguente Tabella 5.

Tabella 5

Tempo di permanenza	Effetto citotossico
1 giorno	5
2 giorni	5
1 settimana	4

Questo esperimento riconferma nuovamente il  
5 rilascio del principio attivo nel tempo dallo stent rivestito con il film di HYAFF 11°.

Esempio 7 Realizzazione di stent con rivestimento di HYAFF 11° impiegando un solvente basso bollente e rilascio di principio attivo da detta ricopertura.

10 Vengono preparati alcuni stent come descritto in generale nell'esempio 2, ma utilizzando come solvente l'esafluoroisopropanolo.

Viene quindi preparata una soluzione in  
esafluoroisopropanolo di HYAFF 11° nella quale viene  
15 aggiunta una certa quantità di imatinib mesilato, analogamente a quanto descritto negli esempi precedenti. La rimozione di solvente dopo immersione degli stent nella soluzione avviene in stufa da vuoto a 25 °C.

Gli stent vengono quindi immersi in soluzione  
20 fisiologica rispettivamente per 0, 1 e 2 giorni e per 1 settimana. Con gli stent così preparati viene ripetuto

l'esperimento descritto nell'esempio 5. Si ottengono i risultati riportati nella seguente Tabella 6.

Tabella 6

Tempo di permanenza	Effetto citotossico
1 giorno	5
2 giorni	5
1 settimana	4

Questo esperimento riconferma nuovamente il  
5 rilascio del principio attivo nel tempo dallo stent rivestito con il film di HYAFF 11°.

Esempio 8 Realizzazione di stent con rivestimento di HYAFF 11° e con un secondo rivestimento in polimero sintetico a natura idrofobica.

10 Vengono preparati alcuni stent come descritto in generale nell'esempio 7, operando però su stent pretrattati come segue:

viene preparata una sospensione di imatinib mesilato in una soluzione al 2% di polistirene in  
15 diclorometano. Lo stent viene ricoperto per immersione nella soluzione e successiva rimozione del solvente in stufa da vuoto a 30°C. Il processo viene ripetuto 3 volte.

Per confronto, vengono preparati alcuni stent in  
20 cui gli stessi passaggi sono realizzati con soluzione di HYAFF 11° e imatinib mesilato

Gli stent vengono quindi immersi in soluzione fisiologica rispettivamente per 0, 1 e 2 giorni e per 1 settimana e 3 settimane. Con gli stent così preparati viene ripetuto l'esperimento descritto nell'esempio 5.

5 Si ottengono i risultati riportati nella seguente Tabella 7.

Tabella 7

Tempo di permanenza	Effetto citotossico (HYAFF 11°/imatinib mesilato)	Effetto citotossico (HYAFF 11°/imatinib mesilato e polimero idrofobo/imatinib mesilato)
1 giorno	5	5
2 giorni	5	5
1 settimana	4	4
3 settimane	1	3

Questo esperimento riconferma nuovamente il rilascio del principio attivo nel tempo dallo stent ricoperto ed evidenzia come la presenza di un polimero idrofobo contenente principio attivo possa coadiuvare e

10 protrarre il rilascio del principio attivo nel sito di lesione.

## RIVENDICAZIONI

1. Stent comprendente un rivestimento a base di un polimero dell'acido ialuronico caratterizzato dal fatto che detto polimero dell'acido ialuronico è un derivato estereo dell'acido ialuronico.
2. Stent secondo la rivendicazione 1 in cui detto derivato estereo dell'acido ialuronico ha tutti o una parte dei gruppi carbossilici dell'acido ialuronico esterificati con alcoli scelti tra quelli della serie alifatica, arilalifatica, cicloalifatica e eterociclica.
3. Stent secondo la rivendicazione 2 in cui:  
quando detti alcoli sono della serie alifatica sono scelti tra alcoli saturi o insaturi con da 2 a 12 atomi di carbonio, lineari o ramificati, opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra idrossi, ammino, aldeide, mercaptani, carbossilici o con gruppi da questi derivati come per esempio esteri, eteri, acetali, chetali, tioeteri, tioesteri, carbammidi; in particolare quando detti alcoli sono alcoli alifatici saturi sono scelti tra alcol metilico, etilico, propilico, isopropilico, normalbutilico, isobutilico, terbutilico, amilico o pentilico; quando detti alcoli sono alcoli alifatici bivalenti sono scelti tra alcol etilenglicolico, propilenglicolico o butilenglicolico e quando è un alcol alifatico trivalente preferibilmente è

glicerina; quando detti alcoli sono amminoalcoli sono  
scelti tra amminoetanolo, amminopropanolo,  
amminobutanolo o i loro derivati dimetilen- o  
dietilenamminici, piperidinetanolo, pirrolidinetanolo o  
5 piperazinetanolo; quando detti alcoli sono  
carbossilalcoli sono scelti tra acido lattico, tartarico,  
malico o glicolico; quando detti alcoli sono alcoli  
alifatici insaturi sono preferibilmente alcoli allilici;  
quando detti alcoli sono della serie arilalifatica  
10 sono scelti tra quelli con un benzene opzionalmente  
sostituito con da 1 a 3 metili o idrossili o da atomi  
alogeni, in particolare fluoro, cloro, bromo e iodio, e  
in cui la catena alifatica ha da 1 a 4 atomi di carbonio  
ed è opzionalmente sostituita da uno o più gruppi scelti  
15 tra gruppi amminici primari, mono- o bimetilati o da  
gruppi pirrolidinici o piperidinici, in particolare sono  
l'alcol benzilico o l'alcol feniletilico;  
quando detti alcoli sono della serie cicloalifatica  
sono scelti tra quelli mono- o policiclici, contenenti  
20 da 3 a 34 atomi di carbonio e contenenti opzionalmente  
da 1 a 3 eteroatomi scelti tra O, S, N e opzionalmente  
sostituiti con uno o più gruppi scelti tra idrossi,  
ammino, aldeide, mercaptani, carbossilici o con gruppi  
da questi derivati come per esempio esteri, eteri,  
25 acetali, chetali, tioeteri, tioesteri, carbammidi; in

particolare quando detti alcoli cicloalifatici sono monociclici sono scelti tra quelli contenenti da 5 a 7 atomi di carbonio, opzionalmente sostituiti con uno o più gruppi scelti tra idrossi, metile, etile, propile, isopropile, in particolare sono cicloesanololo, cicloesandiololo, inositolo o mentolo.

4. Stent secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni in cui il grado di esterificazione di detto derivato estereo dell'acido ialuronico varia dal 50% al 100% dei residui carbossilici dell'acido ialuronico.

5. Stent secondo la rivendicazione 4 in cui il grado di esterificazione varia dal 70% al 100% dei residui carbossilici dell'acido ialuronico.

6. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui l'alcol è l'alcol benzilico ed il grado di esterificazione è pari al 100% dei residui carbossilici dell'acido ialuronico.

7. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui l'alcol è l'alcol benzilico ed il grado di esterificazione è pari al 75% dei residui carbossilici dell'acido ialuronico.

8. Stent secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni in cui a detto rivestimento di un polimero dell'acido ialuronico è associato un principio

farmacologicamente attivo.

9. Stent secondo la rivendicazione 8 in cui detto principio attivo associato a detto rivestimento di un polimero dell'acido ialuronico è scelto tra principi  
5 attivi ad azione antinfiammatoria, antiproliferativa, antimigratoria e/o agenti immunosoppressori.

10. Stent secondo la rivendicazione 8 in cui detto principio attivo è il 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamide metansolfonato.

11. Stent secondo la rivendicazione 9, in cui quando il principio attivo è un principio attivo ad azione antinfiammatoria esso è associato al rivestimento di polimero dell'acido ialuronico in una quantità tra  
15 0.001 mg e 10 mg.

12. Stent secondo la rivendicazione 9, in cui quando il principio attivo è un principio attivo ad azione antiproliferativa esso è associato al rivestimento di polimero dell'acido ialuronico in una  
20 quantità tra 0.0001 mg e 10 mg.

13. Stent secondo la rivendicazione 9, in cui quando il principio attivo è un principio attivo ad azione antimigratoria esso è associato al rivestimento di polimero dell'acido ialuronico in una quantità tra  
25 0.0001 mg e 10 mg.

14. Stent secondo la rivendicazione 9, in cui quando il principio attivo è un agente immunosoppressore esso è associato al rivestimento di polimero dell'acido ialuronico in una quantità tra 0.0001 mg e 10 mg.

5 15. Stent secondo la rivendicazione 10, in cui quando il principio attivo è il 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamide metansolfonato, esso  
10 ialuronico in una quantità tra 0.001 mg e 10 mg.

16. Stent secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni in cui lo spessore del rivestimento di polimero dell'acido ialuronico sullo stent varia da 0.5 micron a 40 micron, preferibilmente tra 1 e 30 micron.

15 17. Stent secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni in cui il principio attivo e l'acido ialuronico sono liberati dal rivestimento di polimero dell'acido ialuronico in un tempo prolungato.

20 18. Stent secondo le rivendicazioni 6 e 17 in combinazione in cui il principio attivo e l'acido ialuronico sono liberati dal rivestimento di polimero dell'acido ialuronico in un tempo superiore al mese.

25 19. Stent secondo le rivendicazioni 7 e 17 in combinazione, in cui il principio attivo e l'acido ialuronico sono liberati dal rivestimento di polimero

dell'acido ialuronico entro due settimane.

20. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendente ulteriormente un secondo rivestimento di un polimero a natura idrofobica a cui è associato un principio farmacologicamente attivo.

21. Stent secondo la rivendicazione 20 in cui detto rivestimento polimerico a natura idrofobica viene applicato direttamente sulla superficie dello stent, al di sotto di detto rivestimento a base di polimero estereo dell'acido ialuronico.

22. Stent secondo la rivendicazione 20 o 21 in cui detto polimero a natura idrofobica ha un valore dell'angolo di avanzamento con l'acqua maggiore di 60°.

23. Stent secondo la rivendicazione 22 in cui detto polimero a natura idrofobica è scelto tra polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliisobutilmetacrilato, polimeri olefinici, polibutadiene, poliisoprene, poli(acrilonitrile-butadiene-stirene) o polivinilacetato.

24. Stent secondo la rivendicazione 22 in cui detto polimero a natura idrofobica è il polistirene.

25. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 20 a 24 in cui detto principio attivo associato a detto rivestimento polimerico a natura

idrofobica è scelto tra i principi attivi elencati nelle rivendicazioni 9 e 10.

26. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 20 a 25 in cui la quantità di detto principio attivo associato a detto rivestimento polimerico a natura idrofobica è uguale alle quantità delineate nelle rivendicazioni da 11 a 15.

27. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 20 a 26 in cui lo spessore di detto rivestimento di polimero a natura idrofobica sullo stent varia da 0.5 micron a 40 micron, preferibilmente tra 1 e 30 micron.

28. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 20 a 27 in cui detto principio attivo è liberato da detto rivestimento di polimero a natura idrofobica in un tempo pari a un mese.

29. Stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 20 a 28 in cui il principio attivo e la quantità di principio attivo rispettivamente associata a detti due rivestimenti polimerici è uguale o diversa.

30. Procedimento per ottenere uno stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 19 comprendente le fasi di:

a) Disciogliere nello stesso solvente

organico l'estere dell'acido ialuronico e il principio attivo per ottenere una soluzione;

b) immergere e poi ritrarre lo stent in detta soluzione;

5 c) rimuovere il solvente per evaporazione.

31. Procedimento secondo la rivendicazione 30 in cui detto solvente organico è un solvente aprotico dipolare.

10 32. Procedimento secondo la rivendicazione 31 in cui detto solvente organico è scelto tra dimetilsolfossido, N-metilpirrolidone, dimetilformammide o esafluoroisopropanolo.

15 33. Procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 30 a 32 per ottenere uno stent secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 20 a 29 in cui dette fasi a), b), c) sono precedute dalle seguenti fasi nell'ordine:

20 a<sup>1</sup>) Disciogliere nello stesso solvente organico il polimero sintetico e il principio attivo per ottenere una soluzione o una sospensione;

b<sup>1</sup>) immergere e poi ritrarre lo stent in detta soluzione o sospensione;

c<sup>1</sup>) rimuovere il solvente per evaporazione.

25 34. Procedimento secondo la rivendicazione 33 in cui detto solvente organico è un solvente bassobollente,

con punto di ebollizione a pressione ambiente inferiore a 100°C, preferibilmente inferiore a 80°C.

35. Procedimento secondo la rivendicazione 34 in cui detto solvente organico è scelto tra diclorometano, 5 cloruro di metilene, acetone, idrocarburi alifatici o cicloesano.

36. Uso di un estere dell'acido ialuronico per la preparazione di un rivestimento per uno stent per l'uso in angioplastica.

10 37. Uso secondo la rivendicazione 35 in associazione con un principio farmacologicamente attivo.

~~STENT VASCOLARE~~

## RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda uno stent vascolare. Più in particolare la presente invenzione  
5 riguarda uno stent comprendente un rivestimento a base di un polimero dell'acido ialuronico, in cui detto polimero dell'acido ialuronico è un derivato estereo dell'acido ialuronico.

•RO